

**Synthese des L-Glucomethylose-3-
methyläthers und seine Identifizierung mit
Thevetose sowie Synthese der L-Oleandrose**

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

FRITZ BLINDENBACHER

aus Hasle b. Burgdorf (Kt. Bern)

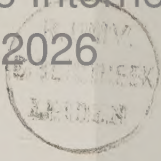
Basel

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1949



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Synthese des L-Glucomethylose-3-methyläthers und seine Identifizierung mit Thevetose sowie Synthese der L-Oleandrose

Verkürzte Fassung der INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

FRITZ BLINDENBACHER

aus Hasle b. Burgdorf (Kt. Bern)

Basel

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1949

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. T. Reichstein und Dr. H. Erlenmeyer.

Basel, den 23. November 1948.

Prof. Dr. M. Fierz
Dekan.

Herrn *Fritz Blindenbacher* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 23. Nov. 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 23. Nov. 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Synthese des L-Glucomethylose-3-methyläthers und seine Identifizierung mit Thevetose sowie Synthese der L-Oleandrose
kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharm. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

MEINEN LIEBEN ELTERN

Synthese des L-Glucomethylose-3-methyläthers und seine Identifizierung mit Thevetose.

Durch energische Hydrolyse von Neriifolin erhielt Frèrejacque¹⁾ den im Thevetin²⁾ und verwandten herzaktiven Glykosiden enthaltenen unbekannten Zucker erstmalig in kristallisierter Form, wenn auch nicht ganz rein, und nannte ihn Thevetose. — Rein wurde derselbe Zucker von Frèrejacque und Hasenfratz³⁾ aus Tanghinin, Desacetyl-tanghinin und Veneniferin, drei Glykosiden aus Tanghinia venenifera Poir., gewonnen. Dieselben Autoren⁴⁾ konnten kurz darauf aus demselben Pflanzenmaterial in kleiner Menge noch ein viertes Glykosid, Tanghiferin, isolieren, das denselben Zucker enthielt. End-

¹⁾ M. Frèrejacque, C. r. **221**, 645 (1945).

²⁾ K. K. Chen, A. L. Chen, J. Biol. Chem. **105**, 231 (1934).

³⁾ M. Frèrejacque, V. Hasenfratz, C. r. **222**, 815 (1946).

⁴⁾ M. Frèrejacque, V. Hasenfratz, C. r. **223**, 642 (1946).

lich zeigte *Frèrejacque*¹⁾ ganz kürzlich, dass das Cerberin, das von *de Vry* zuerst aus den Samen von *Cerbera Odollam* Gaertn. isoliert und von *Plugge*²⁾ genauer beschrieben wurde, mit Mono-acetyl-neriifolin identisch ist, somit auch Thevetose als Zuckerkomponente enthalten muss. *Matsubara*³⁾ hat Cerberose nicht rein isoliert, aber ihr Osazon bereitet, dessen Schmelzpunkt und Drehung gut mit Thevetosazon⁴⁾ übereinstimmen. Ähnliche Daten fanden *Schmidt* und Mitarb.⁵⁾ für das Osazon des L-Rhamnose-3-methyläthers. Auf Grund dieser Tatsachen, der Entstehung von Essigsäure beim Abbau mit KMnO_4 sowie des Vergleiches weiterer optischer Daten vermuteten *Frèrejacque* und *Hasenfratz*⁴⁾, dass Thevetose mit L-Glucomethylose-3-methyläther (= L-Chinovose-3-methyläther) identisch sein könnte. Dieser Zucker ist bis heute nicht bekannt, wohl aber die D-Form⁶⁾; sie zeigt in der Tat bis auf die umgekehrte Drehung sehr ähnliche Konstanten wie Thevetose; das Thevetose-triacetat von *Frèrejacque* und *Hasenfratz*⁴⁾ vom Smp. 103—104° und $[\alpha]_{\text{D}} = -113^\circ$ (in Methanol) ist als α -Form⁷⁾ anzusehen.

Da wir L-Chinovose-3-methyläther als Ausgangsmaterial für die Synthese der L-Oleandrose benötigten, wurde die Synthese und der Vergleich mit natürlicher Thevetose durchgeführt. Die Synthese selbst konnte prinzipiell gleich wie bei der D-Form⁸⁾ bewerkstelligt werden; einzig die Gewinnung der als Ausgangsmaterial benötigten L-Glucose war mühsam. Eine neue, relativ einfache Methode zur Bereitung dieses Zuckers aus L-Arabinose ist kürzlich von *Sowden* und *Fischer*⁹⁾ beschrieben worden. Wir haben uns trotzdem an die klassische Cyanhydrinmethode gehalten, weil die zeitraubenden Vorversuche dafür bereits durchgeführt¹⁰⁾ waren und weil sie zwar etwas mühsamer ist, aber bessere Ausbeuten gibt.

L-Arabinose wurde nach der Methode von *Hudson* und Mitarb.¹¹⁾ der Cyanhydrinsynthese unterworfen und die L-Gluconsäure aus dem Gemisch als Ca-Salz abgetrennt. Aus der Mutterlauge konnte nach Freisetzung der Säuren und Abtrennung des Lactons der L-Mannonsäure

1) *M. Frèrejacque*, C. r. **226**, 835 (1948).

2) *P. C. Plugge*, Arch. Pharm. **231**, 10 (1893).

3) *T. Matsubara*, Bull. Chem. Soc. Japan **12**, 436 (1937).

4) *M. Frèrejacque*, *V. Hasenfratz*, C. r. **222**, 815 (1946).

5) *O. Th. Schmidt*, *E. Plankenhorn*, *F. Kübler*, B. **75**, 579 (1942).

6) *E. Vischer*, *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1332 (1944).

7) Das α -Triacetat des D-Glucomethylose-3-methyläthers zeigt Smp. 104° und $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = +128^\circ$ in Aceton⁶⁾.

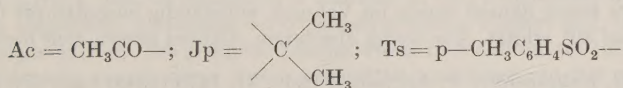
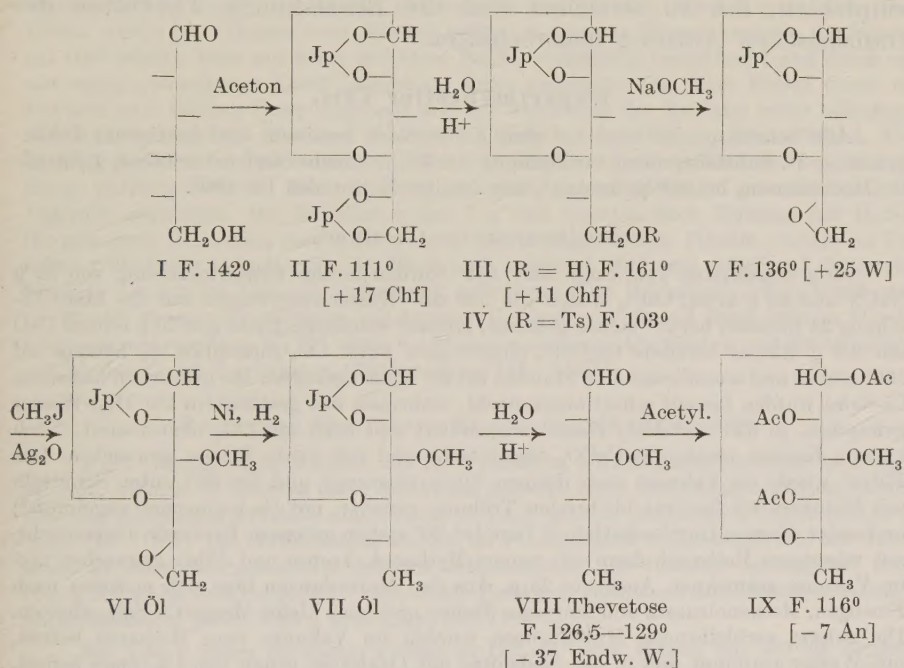
8) *E. Vischer*, *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1332 (1944).

9) *J. C. Sowden*, *H. O. L. Fischer*, Am. Soc. **69**, 1963 (1947). Wir danken den Autoren noch besonders, dass sie uns das Manuskript dieser Arbeit noch vor dem Erscheinen zusandten.

10) Diese wurden von Herrn Dr. *R. Jeanloz* ausgeführt, dem auch hier für seine Hilfe bestens gedankt sei.

11) *C. S. Hudson*, *O. Hartley*, *C. B. Purves*, Am. Soc. **56**, 1248 (1934).

nochmals eine merkliche Menge Ca-L-gluconat gewonnen werden. Das aus dem Ca-Salz bereitete rohe Lacton wurde unter den von *Steiger*¹⁾ beschriebenen Bedingungen mit Na-Amalgam reduziert. — Aus der so erhaltenen sirupösen L-Glucose (I) konnten die ersten Krystalle nach Reinigung über das p-Nitro-phenylhydrazon gewonnen werden. Später gelang die Abscheidung auch direkt aus Methanol durch Impfen, doch war die Ausbeute schlecht, so dass auch die amorphen Mutterlaugen weiterverarbeitet wurden. — Die Acetonierung der krystallisierten L-Glucose verlief normal mit guter Ausbeute. Schwieriger gestaltete sich die Acetonierung des amorphen Zuckersirups, und die reine Di-aceton-verbindung II konnte erst nach Chromatographie daraus gewonnen werden. Von der reinen Diaceton-L-glucose (II) ausgehend, standen zur Bereitung von VI nach den Erfahrungen in der D-Reihe²⁾ zwei Wege offen. Wir wählten denjenigen über III, IV und V, weil alle diese Zwischenstufen krystallisieren.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; Chf = Chloroform; W = Wasser.

¹⁾ *M. Steiger*, *Helv.* **19**, 189 (1936).

²⁾ *E. Vischer, T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1332, (1944).

Über die weitere Zwischenstufe VII konnte der gesuchte L-Chinovose-3-methyläther leicht erhalten werden. Er krystallisierte aus Aceton-Äther in Nadeln vom Smp. 126,5–129°, die in Wasser Mutarotation zeigten: $-49,6^\circ$ (nach 10 Minuten) $\rightarrow -36,9^\circ$ (nach 5 Stunden konstant). Natürliche Thevetose aus Neriifolin¹⁾ zeigte praktisch dieselben Daten und die Mischprobe gab keine Depression.

Der synthetische Zucker wurde weiter durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Natriumacetat ins β -Triacetat IX übergeführt. Auch dieses Derivat erwies sich nach Schmelzpunkt, Drehung und Mischprobe als identisch mit einem gleich bereiteten Präparat aus natürlicher Thevetose. Damit hat sich die Vermutung von Frèrejacque und Hasenfratz²⁾ als richtig erwiesen und die Identität von Thevetose mit L-Chinovose-3-methyläther (= L-Gluco-methyllose-3-methyläther) ist erwiesen. Obgleich der Name Cerberose für diesen Zucker älter ist, dürfte es sich zur Vermeidung von Komplikationen empfehlen, ihn zu streichen und die Bezeichnung Thevetose der französischen Autoren beizubehalten.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden, wo nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse 2 Stunden bei 100°.

L-Gluconsaures Calcium³⁾.

50 g L-Arabinose vom Smp. 152–154° wurden in eine filtrierte Lösung von 22 g NaCN und 48 g kryst. $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}^4)$ in 530 cm³ Wasser eingetragen und die klare Mischung 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde das frisch aus 20 g reinem CaO mit 6,6 g Wasser bereitete $\text{Ca}(\text{OH})_2$ eingetragen, unter CO_2 -Ausschluss $\frac{1}{2}$ Stunde auf 100° erhitzt und anschliessend 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die gelblichen basischen Ca-Salze wurden hierauf scharf abgenutscht, mehrmals mit gesättigtem $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -Wasser gewaschen, in 330 cm³ dest. Wasser suspendiert und heiss mit CO_2 neutralisiert. Nach kurzem Kochen wurde das CaCO_3 abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zum dünnen Sirup eingengt und bei 20° unter Schütteln mit Methanol bis fast zur bleibenden Trübung versetzt, mit Ca-L-gluconat angeimpft⁵⁾ und unter öfterem Durchschütteln 3 Tage bei 20° stehen gelassen. Es wurde abgenutscht, mit wässrigem Methanol, dann mit reinem Methanol, Aceton und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 25 g. Aus den Mutterlaugen liess sich meistens nach Einengen, Methanolzusatz und längerem Stehen noch eine kleine Menge Ca-Salz erhalten. Die zuletzt verbleibenden Mutterlaugen wurden im Vakuum vom Methanol befreit, mit Wasser verdünnt und in der Siedehitze mit Oxalsäure genau von Ca-Ionen befreit. Die Lösung der freien Säuren wurde im Vakuum vollständig eingedampft und 1 Stunde im Vakuum auf 80° erhitzt. Aus wenig absolutem Alkohol liessen sich hierauf etwa 9 g

¹⁾ Von H. Helfenberger, T. Reichstein, Helv. **31**, 1470 (1948) nach den Angaben von Frèrejacque und Hasenfratz, C. r. **222**, 815 (1946) bereitet.

²⁾ M. Frèrejacque, V. Hasenfratz, C. r. **222**, 815 (1946).

³⁾ E. Fischer, B. **23**, 2611 (1890).

⁴⁾ Vgl. C. S. Hudson, O. Hartley, C. B. Purves, Am. Soc. **56**, 1248 (1934).

⁵⁾ Die ersten Impfkristalle wurden durch spontane Krystallisation nach mehrwöchigem Stehen erhalten.

Lacton der L-Mannonsäure nach mehrtägigem Stehen abscheiden. Die nun verbliebenen Mutterlaugen aus 2 Portionen wurden vereinigt und nochmals in die Ca-Salze übergeführt, worauf sich noch eine erhebliche Menge Ca-L-gluconat (ca. 8 g pro 50 g Arabinose) wie oben gewinnen liess. Zur Reinigung wurde das Salz in der eben nötigen Menge Wasser heiss gelöst, die Lösung durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter genutscht und nach Erkalten mit Methanol bis fast zur Trübung versetzt. Das farblose Ca-Salz zeigte dann $[\alpha]_D^{16} = -6,5^0 \pm 1^0$ ($c = 2,163$ in Wasser)¹⁾.

L-Glucose (I)¹⁾.

25 g reines Calcium-L-gluconat wurden in 100 cm³ Wasser suspendiert und in der Siedehitze genau mit Oxalsäure zerlegt, so dass in einer auscentrifugierten Probe weder Ca- noch Oxalat-Ionen nachweisbar waren. Das Ca-Oxalat wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen, das Filtrat im Vakuum eingedampft und zum Schluss in dem für die Reduktion bestimmten dickwandigen Pyrexkolben 2 Stunden im Vakuum auf 80° erwärmt. Das rohe, gelbliche Lacton wog 19 g. Es wurde unter Rühren in 140 cm³ dest. Wasser kalt gelöst und nach den Angaben von Steiger²⁾ mit 370 g Na-Amalgam reduziert. Die vom Quecksilber abgetrennte, eben kongosäure Lösung wurde kalt unter Schütteln mit 2 Liter absolutem Alkohol versetzt. Nach halbstündigem Stehen bei 0° unter öfterem Durchschütteln wurde das Na₂SO₄ abgenutscht und gut mit Alkohol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Alkohol befreit, mit etwas Wasser versetzt, ½ Stunde auf 100° erhitzt, heiss mit frisch gefälltem BaCO₃ vollständig neutralisiert und durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter genutscht. Das klare Filtrat wurde im Vakuum zum dünnen Sirup eingeeengt und zur Ausfällung der Ba-Salze unter lebhaftem Schütteln so lange mit Methanol versetzt, bis keine weitere Fällung mehr entstand. Alle klumpig ausfallenden Teile wurden im Mörser so lange mit frischem Methanol ausgerieben, bis sie pulverig zerfielen. Dann wurde abgenutscht, gut mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ba-Salze wogen 7 g und konnten nach Zerlegen mit H₂SO₄ für eine neue Reduktion verwendet werden. Die methanolischen Filtrate wurden im Vakuum vollständig eingedampft, der Rückstand in reinem Methanol gelöst und die erneut filtrierte Lösung im Vakuum vollständig getrocknet. Der Rückstand (12 g) wurde mit ca. 25 cm³ Methanol verflüssigt, mit kryst. L-Glucose geimpft und unter öfterem Durchschütteln mehrere Tage bei 20°, dann bei 0° stehen gelassen. Abnutschen und Nachwaschen mit Methanol gab 7 g kryst. L-Glucose, Smp. 142–143,5°.

Reinigung über das p-Nitro-phenylhydrazon³⁾⁴⁾.

2 g L-Glucose-Sirup wurden mit 1,8 g reinstem p-Nitro-phenylhydrazin in 25 cm³ 96-proz. Alkohol 10 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach 16stündigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen (2,35 g, Smp. 170–180°). Die Mutterlaugen wurden im Vakuum ganz eingedampft und der Rückstand in siedendem absolutem Alkohol aufgenommen. Die filtrierte Lösung gab noch 0,48 g Krystalle vom Smp. 182–184°. Beide Portionen zusammen aus absolutem Alkohol umkrystallisiert gaben 2,45 g vom Smp. 182–184°.

Die 2,45 g reines Hydrazon wurden in 125 cm³ dest. Wasser mit 250 mg Benzoesäure und 5 g frisch dest. Benzaldehyd 2 Stunden in CO₂-Atmosphäre auf 100° erhitzt. Dann wurde abgekühlt, 2 Stunden bei 0° stehen gelassen, filtriert und das Filtrat 6 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die gelbliche Lösung wurde im Vakuum auf 100 cm³ eingeeengt, mit 0,5 g mehrmals ausgekochter Kohle geschüttelt und durch ein mit etwas Kohle ge-

¹⁾ E. Fischer, B. **23**, 2611 (1890).

²⁾ M. Steiger, Helv. **19**, 189 (1936).

³⁾ D-Glucose-p-nitro-phenylhydrazon schmilzt bei 189° (aus Alkohol) bzw. 195° (aus Essigsäure): W. A. van Ekenstein, J. J. Blanksma, R. **24**, 33 (1905).

⁴⁾ Ausgeführt von Herrn Dr. R. Jeanloz.

dichtetes Filter genutscht. Das nunmehr wasserklare Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand (1,1 g) wurde in Methanol gelöst, filtriert und die filtrierte Lösung nochmals im Vakuum ganz eingedampft und im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Nach Verflüssigung mit 2 cm³ Methanol wurde luftdicht verschlossen bei 0° stehen gelassen. Die Krystallisation setzte nach einigen Monaten ein und war dann sehr rasch beendet. Ausbeute 0,8 g, Smp. 144–146°.

Diaceton-L-glucose (II).

a) Aus kryst. L-Glucose.

4 g kryst. L-Glucose und 10 g wasserfreies CuSO₄ in 400 cm³ Aceton mit 1,5 cm³ konz. H₂SO₄ versetzt¹⁾ und 2 Tage bei 18° geschüttelt. Aufarbeitung wie bei der D-Form. Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Äther-Petroläther gab 2,5 g farblose Nadeln, Smp. 110–111°, aus den Mutterlaugen nach Chromatographie noch 2,2 g von derselben Reinheit, total 4,7 g = 81,5%. $[\alpha]_D^{13} = +17,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,114 in Chloroform).

11,2 mg $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = +0,19^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,731 mg Subst. gaben 7,58 mg CO₂ und 2,62 mg H₂O (F.W.)

C₁₂H₂₀O₆ (260,28) Ber. C 55,37 H 7,75%

Gef. „ 55,44 „ 7,86%

b) Aus sirupöser L-Glucose.

4,2 g sirupöse L-Glucose (aus Mutterlaugen) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst, in einer 2 Liter fassenden Flasche mit 150 g reinen Glaskugeln unter ständigem Schwenken im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Nach Zusatz von 500 cm³ Aceton, 10 g wasserfreiem CuSO₄ und 1,5 cm³ konz. H₂SO₄ wurde 2 Tage bei 18° geschüttelt¹⁾. Die Aufarbeitung gab 5,2 g Rohprodukt. Es wurde im Hochvakuum bei 0,04 mm destilliert und die bei 85–100° übergehenden Anteile (4 g) an 120 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol-Äther (20:1) wurden zunächst ölige Anteile abgelöst. Die mit Benzol-Äther (1:1) und Äther eluierbaren Fraktionen (2,8 g) gaben aus Äther-Petroläther 2,2 g reines II.

1, 2-Monoaceton-L-glucose (III)²⁾.

4,5 g Diaceton-L-glucose (II) vom Smp. 110° wurden in 23,4 cm³ Methanol gelöst, mit 23,4 cm³ 0,8-proz. wässriger H₂SO₄ versetzt und 22 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Mischung reduzierte *Fehling'sche* Lösung noch nicht. Es wurde mit BaCO₃ neutralisiert, zum Sieden erhitzt und filtriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat gab aus Methanol-Äther 3,6 g (= 95%) farblose Nadeln, Smp. 160–161°, $[\alpha]_D^{19} = +11,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,131 in Wasser).

11,3 mg $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 1,0015 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +0,13^\circ \pm 0,02^\circ$.

Zur Analyse wurde 7 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet (Schweinchen).

3,953 mg Subst. gaben 2,670 mg H₂O und 7,122 mg CO₂ (O. A.)

C₉H₁₆O₆ (220,22) Ber. C 49,09 H 7,32%

Gef. „ 49,16 „ 7,56%

1, 2-Monoaceton-L-glucose-6-tosylat (IV)³⁾.

2 g 1,2-Monoaceton-L-glucose (III) wurden in 6,2 cm³ absolutem Pyridin gelöst, bei 0° unter Schütteln und Feuchtigkeitsausschluss tropfenweise mit 1,56 g reinem p-

¹⁾ Analoge Bereitung der D-Form vgl. *P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem.* **102**, 317 (1933); *A. Grüssner, T. Reichstein, Helv.* **17**, 318 (1934).

²⁾ Analoge Bereitung der D-Form vgl. *E. Vischer, T. Reichstein, Helv.* **27**, 1332 (1944).

³⁾ Bereitung der D-Form siehe *H. Ohle, E. Dickhäuser, B.* **58**, 2593 (1925).

Toluolsulfochlorid in 13,43 cm³ absolutem Chloroform (alkoholfrei) versetzt (leichte Gelbfärbung) und 14 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 35° eingedampft und der Rückstand in viel Äther gelöst. Die mit verdünnter HCl, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung wurde stark eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Nach 12 Stunden bei 0° hatten sich 2,2 g Krystalle abgeschieden. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab farblose Nadeln vom Smp. 102—103°.

1,2-Monoaceton-5,6-anhydro-L-glucose (V)¹⁾.

2 g 1,2-Monoaceton-L-glucose-6-tosylat (IV) vom Smp. 102—103° wurden in 4,8 cm³ absolutem Chloroform gelöst, bei -10° unter Schütteln mit der Lösung von 0,15 g Na in 3 cm³ Methanol versetzt und 10 Minuten bei -10° stehen gelassen. Das gallertig erstarrte Gemisch wurde mit 5 cm³ Wasser verflüssigt, die Chloroformphase abgetrennt und die wässrige Schicht noch 3mal mit je 4 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Chloroform-Auszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 1,25 g kryst. Rückstand. Aus Äther-Petroläther 1,25 g farblose Nadeln, Smp. 132—133°; $[\alpha]_D^{20} = +25,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,234 in Wasser).

12,4 mg $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 1,0029 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{20} = +0,31^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 1 Tag über P₂O₅ stehen gelassen.

2,510 mg Subst. gaben 4,915 mg CO₂ und 1,610 mg H₂O (O.A.)

C₉H₁₄O₅ (202,20) Ber. C 53,44 H 6,98%

Gef. „ 53,46 „ 6,93%

1,2-Monoaceton-5,6-anhydro-L-glucose-3-methyläther (VI)¹⁾.

0,8 g 1,2-Monoaceton-5,6-anhydro-L-glucose (V) vom Smp. 132° wurden über P₂O₅ getrocknet, in 5,7 g Methyljodid gelöst, in kleinen Portionen mit insgesamt 4,7 g über P₂O₅ getrocknetem Ag₂O²⁾ versetzt und insgesamt 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das überschüssige Methyljodid abdestilliert und der Rückstand mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers gab die Destillation im Hochvakuum 0,79 g farbloses Öl, Sdp. 30—35° (0,01 mm).

1,2-Monoaceton-L-glucomethylose-3-methyläther (VII)³⁾.

790 mg 1,2-Monoaceton-5,6-anhydro-L-glucose-3-methyläther (VI) wurden im Hochdruck-Rotierautoklaven in 4,7 cm³ Methanol mit dem aus 790 mg Nickel-Aluminium-Legierung bereiteten Raney-Nickel 6 Stunden bei 60—65° und 100 Atm. Druck hydriert. Nach Filtration wurde eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und die filtrierte Lösung eingedampft. Hochvakuumdestillation gab 749 mg (= 95%) farblosen Sirup, Sdp. 75—78° (0,01 mm).

L-Glucomethylose-3-methyläther (L-Chinovose-3-methyläther, Thevetose) (VIII)³⁾.

0,74 g 1,2-Monoaceton-L-glucomethylose-3-methyläther (VII) wurden mit 15 cm³ 0,8-proz. H₂SO₄ unter öfterem Umschwenken 5 Stunden auf 100° erhitzt, heiss mit BaCO₃ neutralisiert und durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter genutscht. Das farblose Filtrat wurde im Vakuum völlig eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst, filtriert und eingedampft. Der verbleibende Sirup (0,62 g) krystallisierte nach 1-tägigem Stehen im Exsikkator nach Zusatz von 1 Tropfen Aceton. Umkrystalli-

¹⁾ Bereitung der D-Form siehe H. Ohle, L. v. Vargha, B. **62**, 2435 (1929).

²⁾ Bereitet nach B. Helferich, W. Klein, A. **450**, 225 (1926).

³⁾ Bereitung der D-Form vgl. E. Vischer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

sieren aus Aceton-Äther gab 0,4 g farblose Nadeln, Smp. 126,5–129°, $[\alpha]_D^{18} = -49,6^\circ \pm 1^\circ$ (nach 10 Minuten) bzw. $-36,9^\circ \pm 1^\circ$ (nach 5 Stunden konstant, $c = 2,679$ in Wasser). 67,28 mg $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 2,511 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,33^\circ$ bzw. $-0,99^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Tage im Hochvakuum bei 20° über P₂O₅ getrocknet (Schweinchen).

3,899 mg Subst. gaben 6,745 mg CO₂ und 2,741 mg H₂O (O.A.)

3,682 mg Subst. verbr. 6,070 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck) (O.A.)

C₇H₁₄O₅ (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92 —OCH₃ 17,41%

Gef. „ 47,21 „ 7,87 „ 17,25%

Authentische Thevetose aus Neriifolin schmolz bei 126–129° und zeigte $[\alpha]_D^{18} = -36,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,462$; Endwert in Wasser). Die Mischprobe zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

β -Triacetyl-L-glucomethylose-3-methyläther (IX)¹⁾.

0,6 g synth. L-Glucomethylose-3-methyläther (VIII) und 0,3 g frisch entwässertes und gepulvertes Na-Acetat wurden²⁾ mit 1,8 cm³ Acetanhydrid 2½ Stunden unter öfterem Schütteln auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Eis zerlegt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gab 0,9 g farblose Nadeln, Smp. 118–119°, $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,094$ in Aceton).

11,02 $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,08^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 50° über P₂O₅ getrocknet.

3,703 mg Subst. gaben 6,94 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O (F. W.)

3,507 mg Subst. gaben 2,759 mg AgJ (Zeisel) (F. W.)

C₁₃H₂₀O₈ (304,29) Ber. C 51,30 H 6,62 —OCH₃ 10,20%

Gef. „ 51,15 „ 6,41 „ 10,40%

Das analog hergestellte β -Triacetat von authentischer Thevetose aus Neriifolin zeigte Smp. 118–119° und $[\alpha]_D^{18} = -7,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,120$ in Aceton); die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-chemischen Anstalt, Basel (O.A.), teils im Laboratorium von F. Weiser, Basel (F. W.), ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese des L-Glucomethylose-3-methyläthers (= L-Chinovose-3-methyläthers) wird beschrieben. Er wurde krystallisiert erhalten und erwies sich als identisch mit natürlicher Thevetose aus Neriifolin.

¹⁾ Bereitung der D-Form vgl. E. Vischer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

²⁾ Vgl. Acetylierung von D-Glucose durch E. Fischer, B. **49**, 584 (1916).

Synthese der L-Oleandrose.

Vor einiger Zeit wurde die Synthese des 2-Desoxy-D-glucomethylose-3-methyläthers (VI) beschrieben^e)¹). Der freie Zucker sowie zwei krystallisierte Derivate zeigten gleiche Eigenschaften wie natürliche Oleandrose und die aus ihr bereiteten entsprechenden zwei Derivate IV^c) und V^d), aber umgekehrte Drehung. Es wurde damit sehr wahrscheinlich gemacht, dass natürliche Oleandrose die Formel X eines 2-Desoxy-L-glucomethylose-3-methyläthers besitzt. Durch die im folgenden beschriebene Synthese wurde dies bestätigt.

Als Ausgangsmaterial diente Thevetose (= L-Glucomethylose-3-methyläther) (I), über deren Synthese wir kürzlich berichteten^b). Für die folgenden Umsetzungen diente sowohl synthetisches als auch natürliches Material aus Neriifolin. Die Synthese selbst verlief ganz analog wie bei der D-Form^c) nach der Glucalmethode. Die Thevetose (I) wurde zunächst in das schon beschriebene β -Triacetat II^b) und dieses in Acetobrom-thevetose (III) übergeführt, die nicht isoliert, sondern in der früher beschriebenen Weise²) direkt in Lösung mit verkupferten Zinkstaub reduziert wurde. Das dabei entstehende Gemisch von Diacetyl-thevetose (VII) und Acetyl-thevetal (IX) wurde durch Destillation im Hochvakuum getrennt. Die als Kolbenrückstand erhaltene rohe Diacetyl-thevetose (VII) wurde direkt acetyliert und das rohe, regenerierte Triacetat wieder mit HBr umgesetzt und nochmals reduziert. Das reine, ölige Acetyl-thevetal (IX) wurde mit Ba(OH)₂ in Methanol zum freien Thevetal (VIII) verseift, das in der Kälte krystallisierte. Spaltung von VIII mit wässriger H₂SO₄ bei 0° gab den gesuchten Zucker X, der sich im Gegensatz zu den Literaturangaben^c)³) bei Ausschluss von Säurespuren im Hochvakuum unzersetzt destillieren liess und der beim Animpfen mit natürlicher Oleandrose¹) aus Oleandrin sofort krystallisierte. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 0° wurden hygroskopische Nadeln erhalten, die im Vakuumröhrchen bei 62–63° schmolzen⁴) und die

¹) Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Formelseite.

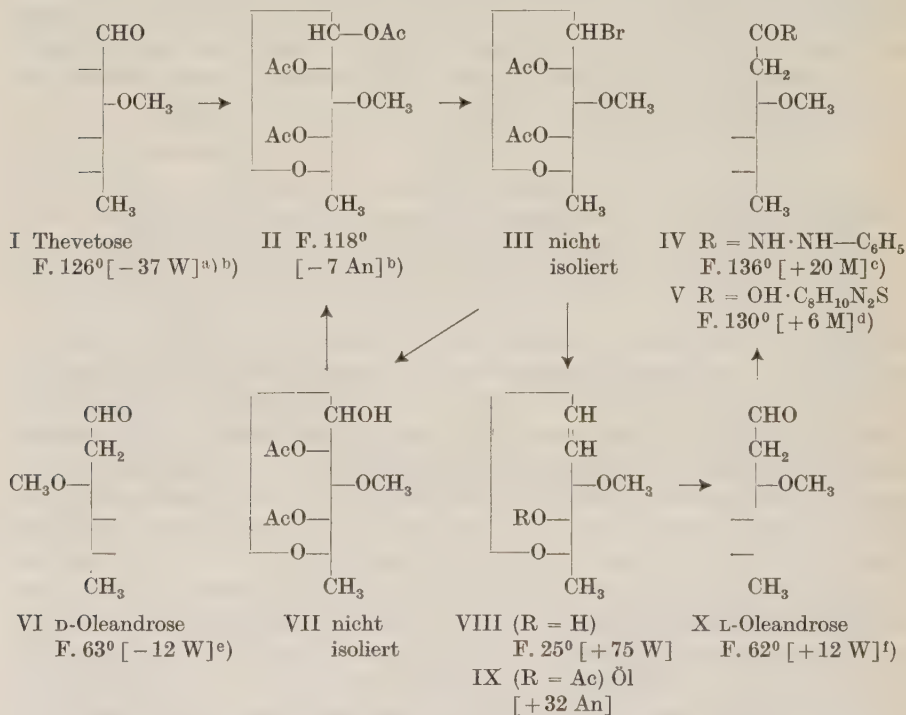
²) B. Iselin und T. Reichstein, Helv. **27**, 1146 (1944).

³) W. Neumann, B. **70**, 1547 (1937).

⁴) Neumann⁵) fand für ein krystallines Präparat, das aber noch relativ viel Anhydrid enthielt: Smp. 68–70° und $[\alpha]_D^{18} = -98^\circ$.

spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +12,0^0 \pm 2^0$ ($c = 1,248$ in Wasser; ohne merkliche Mutarotation) zeigten. Natürliche Oleandrose zeigte praktisch dieselben Werte und die Mischprobe gab keine Schmelzpunkterniedrigung. Zur weiteren Identifizierung wurde die synthetische Oleandrose noch mit Bromwasser zur entsprechenden Säure oxydiert und diese in das von *Tschesche* und Mitarbeitern^{c)} beschriebene krystallisierte Phenylhydrazid IV übergeführt. Schmelzpunkt und Drehung dieses Stoffes stimmten sehr gut mit den Angaben von *Tschesche* und Mitarbeitern überein und die Mischprobe mit dem analog bereiteten Derivat aus natürlicher Oleandrose gab keine Schmelzpunkterniedrigung. Damit ist die Konstitution und Konfiguration der natürlichen Oleandrose entsprechend Formel X sichergestellt.

Wir danken Herrn Dr. H. Dahn für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.



Ac = CH₃CO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: An = Aceton; M = Methanol; W = Wasser.

^{a)} M. Frèrejaque und V. Hasenfratz, C. r. **222**, 815 (1946); frühere Lit. daselbst.

^{b)} F. Blindenbacher und T. Reichstein, Helv. **31**, 1669 (1948).

^{c)} R. Tschesche, K. Bohle und W. Neumann, B. **71**, 1927 (1938).

^{d)} C. W. Shoppee und T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).

^{e)} E. Vischer und T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

^{f)} S. Rangaswami und T. Reichstein, Pharm. acta Helv. im Druck.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden, wo nichts anderes erwähnt, 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet, zur Analyse 3 Stunden bei 100° .

Thevetal-acetat (= L-Chinoval-3-methyläther-acetat) (IX).

2,5 g β -Triacetyl-thevetose (II)^b vom Smp. $116\text{--}118^\circ$ in $3,1\text{ cm}^3$ Eisessig und $0,77\text{ cm}^3$ Essigsäureanhydrid gelöst, bei 0° mit $5,2\text{ cm}^3$ 30-proz. HBr-Eisessiglösung vermischt und 2 Stunden bei 18° stehen gelassen. Reduktion und Aufarbeitung wie bei der D-Form^e)¹) gaben 2 g Neutralprodukt als farblosen, zähen Sirup. Daraus durch Hochvakuumdestillation im *Claisen*-Kolben $0,82\text{ g}$ (= 56%) Thevetal-acetat (IX) als farbloses Öl, Sdp. $50\text{--}53^\circ$ bei $0,02\text{ mm}$. Der Kolbenrückstand (1 g) wurde wieder acetyliert und das rohe Acetat nochmals wie oben behandelt, wobei noch $0,15\text{ g}$ (= 28%) IX resultierten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32,4^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 2,001$ in Aceton).

$20,2\text{ mg} \pm 0,2\text{ mg}$ Subst. zu $1,0094\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$

Thevetal (= L-Chinoval-3-methyläther) (VIII).

$0,7\text{ g}$ Thevetal-acetat (IX) wurden wie beim Rhamnal beschrieben¹) mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Methanol verseift. Das erhaltene Produkt, im Molekular Kolben bei $45\text{--}47^\circ$ Badtemperatur und $0,01\text{ mm}$ destilliert, gab $0,4\text{ g}$ farblosen Sirup, der nach zweistündigem Stehen im Exsikkator bei -10° in farblosen Nadeln krystallisierte, Smp. 25° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,239$ in Wasser).

$12,41\text{ mg} \pm 0,2\text{ mg}$ Subst. zu $1,0015\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,93^\circ \pm 0,02^\circ$

L-Oleandrose.

$0,35\text{ g}$ Thevetal (VIII) in $1,75\text{ cm}^3$ Wasser gelöst, bei 0° mit $1,75\text{ cm}^3$ gekühlter 2-n. H_2SO_4 versetzt und 14 Stunden bei 0° stehen gelassen. Die Lösung trübte sich sofort und schied allmählich gelbe, fluoreszierende Tropfen ab. Nach der angegebenen Zeit wurde bei 0° mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit frisch aus $\text{Ba}(\text{OH})_2$ mit CO_2 gefällt und gewaschenem BaCO_3 neutralisiert, auf 60° erwärmt, durch ein mit BaCO_3 gedichtetes Filter genutscht und die leicht trübe Lösung mit einer Spur BaCO_3 versetzt und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm^3 Aceton aufgenommen, mit 5 cm^3 absolutem Äther versetzt, filtriert und mit Aceton-Äther (1:5) gut nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Molekular Kolben bei $100\text{--}105^\circ$ Badtemperatur und $0,01\text{ mm}$ destilliert. Das Destillat ($0,2\text{ g}$) wurde in 1 cm^3 absolutem Äther aufgenommen, mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt und mit natürlicher, krystallisierter Oleandrose angeimpft. Die Krystallisation setzte sofort ein. Es wurde gut verschlossen in einen kleinen Exsikkator mit CaCl_2 gestellt und 12 Stunden bei 0° , dann noch 24 Stunden bei -10° stehen gelassen, worauf sich zu wenigen, grossen Drusen vereinigte Nadeln abgeschieden hatten. Das dem Exsikkator entnommene Glas wurde vor dem Öffnen rasch auf 15° aufgewärmt, die Krystalle durch Dekantieren abgetrennt und mehrmals rasch mit Äther-Petroläther, dann mit Pentan gewaschen und sofort über CaCl_2 ohne Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen 160 mg Krystalle wurden nochmals analog aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Nach längerem Trocknen schmolzen sie im Vakuum-Röhrchen bei $62\text{--}63^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,248$ in Wasser) ohne merkliche Mutarotation.

$12,5\text{ mg} \pm 0,2\text{ mg}$ Subst. zu $1,0015\text{ cm}^3$; $l = 1\text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = +0,15^\circ \pm 0,02^\circ$

¹) Vgl. auch *B. Iselin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1146 (1944).

Zur Analyse wurde 3 Tage ohne Vakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

4,075 mg Subst. gaben 7,658 mg CO_2 und 3,240 mg H_2O

$C_7H_{14}O_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,28 H 8,90%

Der Zucker war in Wasser, Alkohol und Aceton spielend, in Äther auch leicht löslich, fast unlöslich in Petroläther. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion¹⁾ gab er die bekannte Blaufärbung.

Natürliche Oleandrose^{f)} aus Oleandrin zeigte Smp. $62-63^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = +11,9^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,917$ in Wasser).

9,19 mg $\pm 0,2$ mg Subst. zu $1,0015 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,11^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe im Vakuumröhrchen gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

L-Oleandronsäure-phenylhydrazid (IV).

110 mg synth. L-Oleandrose (X) wurden nach *Shoppee* und *Reichstein*²⁾ mit Bromwasser oxydiert. Das rohe Lacton wurde im Molekularkolben bei $0,03 \text{ mm}$ und $80-100^\circ$ Badtemperatur destilliert. Ausbeute 90 mg farbloser Sirup. 50 mg davon wurden mit 37 mm^3 reinem Phenylhydrazin 30 Minuten auf 100° erhitzt. Dann wurde abgekühlt und mit wenig absolutem Äther angerieben, wobei rasch Krystallisation eintrat. Das abgenutzte und mit absolutem Äther gewaschene Pulver wog 40 mg. Es wurde in möglichst wenig heissem, absolutem Alkohol gelöst, mit 3 cm^3 absolutem Äther versetzt und von wenig Flocken durch Filtration befreit. Das Filtrat wurde auf 1 cm^3 eingengt und angeimpft, wobei sich farblose Nadeln abschieden. Smp. $135-136^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,758$ in Methanol).

7,60 mg $\pm 0,2$ mg Subst. zu $1,0015 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = +0,16^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 60° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,890 mg Subst. gaben 8,280 mg CO_2 und 2,650 mg H_2O

2,667 mg Subst. gaben $0,240 \text{ cm}^3 N_2$ (22° , 743 mm)

$C_{13}H_{20}O_4N_2$ (268,30) Ber. C 58,19 H 7,51 N 10,44%

Gef. „ 58,09 „ 7,58 „ 10,18%

Tschesche und Mitarbeiter^{c)} fanden für dieses Derivat Smp. 136° und $[\alpha]_D = +20,3^\circ$ (in Methanol). Für die Mischprobe wurden 30 mg natürliche Oleandrose (Rohprodukt aus Oleandrin) analog ins Phenylhydrazid übergeführt. Die farblosen Nadeln schmolzen bei $135-136^\circ$, die Mischprobe ebenso.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Organ.-Chemischen Anstalt Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese des 2-Desoxy-L-glucomethylose-3-methyläthers wird beschrieben. Der Zucker wurde krystallisiert erhalten und erwies sich als identisch mit natürlicher Oleandrose aus Oleandrin.

¹⁾ Ausführung nach *J. von Euw* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 883 (1948).

²⁾ *C. W. Shoppee* und *T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 975 (1940).

Curriculum vitae.

Am 18. Februar 1922 wurde ich, *Fritz Blindenbacher*, heimatberechtigt in Hasle b. Burgdorf, als Sohn des Fritz Blindenbacher, Schlosser, und der Martha geb. Heinrich, in Basel geboren. Ich durchlief in Basel die Primarschule, trat 1933 ins Realgymnasium ein und bestand 1941 mit Erfolg die Maturitätsprüfung.

1941 immatrikulierte ich mich an der phil.-naturw. Fakultät der Universität Basel zum Studium der Chemie. An der Chemischen Anstalt erhielt ich theoretischen und praktischen Unterricht bei den HH. Prof. Erlenmeyer und Ruggli. Zwischen ausgedehnten Militärkursen — Rekruten-, Unteroffiziers- und Aspirantenschule — und Aktivdienst absolvierte ich folgende Examina: 1943 anorganisch-analytisches und 1945 organisches Vorexamen.

In der Zeit, während welcher kein Nachfolger für den verstorbenen Prof. Ruggli gewählt war, vertiefte ich mich in das Studium von Physik, Phys. Chemie und Botanik. Vom Herbst 1945 bis zum Frühling 1946 bestand ich in diesen drei Nebenfächern die erforderlichen Examina.

Im Sommer 1946 arbeitete ich mich in das Gebiet der Zuckerchemie ein und begann bald darauf die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein in der Pharmazeutischen Anstalt Basel.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten: A. Hagenbach, G. Senn, W. Fischer, H. Erlenmeyer, P. Häberlin, P. Ruggli, O. Schüepp, W. Kuhn, M. Geiger, P. Buchner, M. Fierz, A. Portmann, E. Schlittler, P. Huber, E. Miescher, D. Meng, A. Janner, C. Grob, T. Reichstein.
